

⑫ 公開特許公報(A) 平2-212488

⑤ Int. Cl.⁵C 07 D 487/04
A 61 K 31/505

識別記号

1 4 6
ABN
ABS
ACL
ADU
AGZ

庁内整理番号

8413-4C
7375-4C
7375-4C
7375-4C
7375-4C
7375-4C
8314-4C

⑬ 公開 平成2年(1990)8月23日

// A 61 K 7/06

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全11頁)

⑭ 発明の名称 トリアゾールピリミジン誘導体

⑯ 特 願 平1-32929

⑰ 出 願 平1(1989)2月13日

⑱ 発 明 者 清 水 振 一 郎 北海道勇払郡鶴川町花園町3丁目25番地

⑲ 出 願 人 清 水 振 一 郎 北海道勇払郡鶴川町花園町3丁目25番地

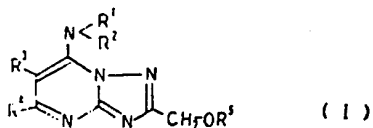
明 細 書

1. 発明の名称

トリアゾールピリミジン誘導体

2. 特許請求の範囲

次式：



〔式中、R¹、R²は互いに独立して水素、低級アルキル基、又はアラルキル基、R³は水素原子又は低級アルキル基を表す。R⁴は水素原子又は低級アルキル基、トリフルオロメチル基を表し、又R³、R⁴は一緒になって二価のアルキレン基を表わす。R⁵は水素原子、ニトロ基、有機カルボン酸のエステル残基、-CONR⁶R⁷(R⁶、R⁷は互いに独立して水素原子又は低級アルキル基)〕で表される化合物。

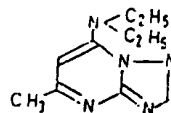
3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は新規なトリアゾールピリミジン誘導体を提供するものである。これらの新規化合物は循環器系疾患、特に脳虚血性疾患の治療及び予防処置に有用である。その他癌細胞転移防止、胃潰瘍、皮膚障害の治療、発毛促進のための薬剤としても有用である。

〔先行技術及びその問題点〕

次式：



で表される化合物が一般名トラピジルと言う名で市販されている。この化合物は冠循環作用、トロンボキサンA₂合成阻害作用を有し、狭心症の治療に供されている。しかし、効果に於いて十分満足されるものでなく、しかも効能が狭心症のみと言う狭い薬剤である。

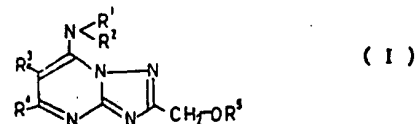
近年、人間の寿命の延びにしたがって世界中で、特に先進国に於いて老人性痴呆症が重大な社会問題となってきている。

老人性痴呆症は発症の不明なアルツハイマー型と脳動脈硬化に起因する型があるが、多くは脳動脈型と言われている。即ち脳血管が動脈硬化、血栓症により脳血流が低下し、更に脳血管壁の硬化による、脳細胞の代謝に必要な酸素、酵素、栄養素等の供給低下による脳代謝障害による血管性痴呆症になると考えられている。又厚生省による1987年度の日本全国の老人医療の調査によると、65才以上の長期入院患者の60%が脳卒中、高血圧、心臓病であることが明かとなった。この60%と言う数字に、老人性痴呆症の患者を加えるならば老人性疾患の殆どが循環器系の疾患と考えられる。本発明者は、このような状況から安全性が高く、更に活性の高い薬剤を得るために鋭意研究を重ねた結果、新規なトリアゾールピリミジン誘導体を合成することに成功し、本発明を完成するに至った。

〔発明の構成〕

R^1 は水素原子又は低級アルキル基としては炭素数1~4のものである。例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、ブチル等が挙げられる。 R^2 は水素原子又は低級アルキル基及びトリフルオロメチル基である。低級アルキル基としては炭素数1~4のものである。例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、ブチル等が挙げられる。又、 R^3 と R^4 が一緒になって二価のアルキレン基を表す。 R^5 は水素原子、ニトロ基、有機カルボン酸のエステル残基、又は $-CONR^6R^7$ (R^6 、 R^7 は互いに独立して水素原子、又は炭素数1~5の低級アルキル基) である。これらのエステル化に用いられる脂肪酸としては、任意の有機カルボン酸が使用される。例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、シクロヘキサノカルボン酸、シクロペンタンカルボン酸、カプリル酸、カブロン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、ペンタデカン酸、10-ウンデシレン酸、バルミトレン酸、バルミトエライジン酸、エライジン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエン酸、4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸、6, 9,

本発明のトリアゾールピリミジン誘導体は次式：



〔式中、 R^1 、 R^2 は互いに独立して水素、低級アルキル基、又はアラルキル基、 R^3 は水素原子又は低級アルキル基を表す。 R^4 は水素原子又は低級アルキル基、トリフルオロメチル基を表し、又 R^3 、 R^4 は一緒になって二価のアルキレン基を表わす。 R^5 は水素原子、ニトロ基、有機カルボン酸のエステル残基、 $-CONR^6R^7$ (R^6 、 R^7 は互いに独立して水素原子又は低級アルキル基)〕で表される化合物である。

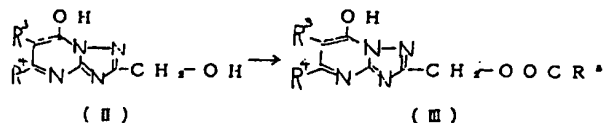
前式 (I) に於いて、 R^1 、 R^2 として好適な低級アルキル基、アラルキル基としてはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、ベンジル、2-クロロベンジル、4-クロロベンジル等が挙げられる。

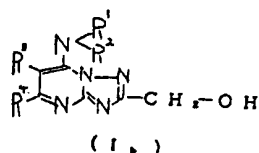
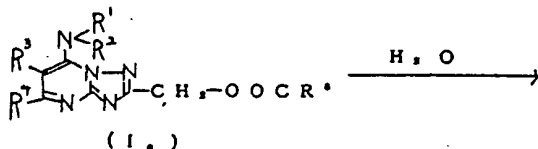
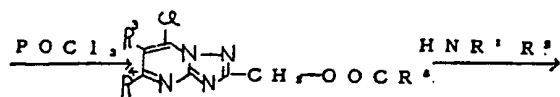
1, 2, 15-オクタデカテトラエン酸、チオクト酸、レチノイン酸、ファルネシル酢酸、安息香酸、4-メトキシ安息香酸、2-メトキシ安息香酸、3, 4-ジメトキシ安息香酸、3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸、2, 3, 4-トリメトキシ安息香酸、2-ニトロ安息香酸、3-ニトロ安息香酸、4-ニトロ安息香酸、フェニル酢酸、4-クロロフェニル酢酸、2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸、サリチル酸、アセチルサリチル酸、桂皮酸、4-メトキシ桂皮酸、3, 4-ジメトキシ桂皮酸、3, 4, 5-トリメトキシ桂皮酸、2, 3, 4-トリメトキシ桂皮酸、ニコチン酸、カルバミン酸、 N -メチルカルバミン酸、 N -ジメチルカルバミン酸、等が挙げられる。

〔発明の具体的説明〕

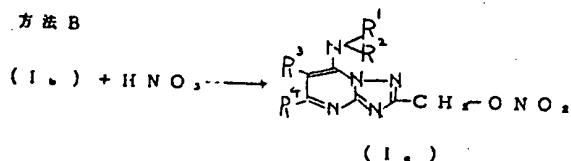
本発明の前記式 (I) で表される新規なトリアゾールピリミジン誘導体は、種々の方法で製造することが出来るが、以下に主な反応例を挙げて説明する。

方法 A

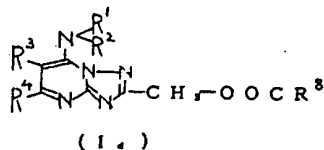




方法 B



方法 C



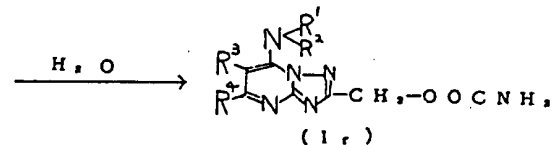
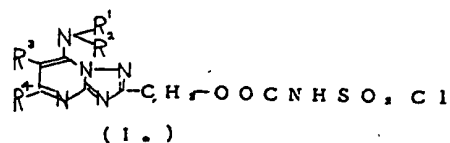
(但し $\text{R}^5\text{-COOH}$ は本発明の請求の範囲に含まれる有機カルボン酸、又は保護基としての有機カルボン酸。 R^5 は炭素数 1~5 の低級アルキル基。その他の記号は前記の通り。)

方法 (A) の出発物質 (II) の多くは、公知化合物である (USP 2835581 イーストマンコダック社) 又はそれに類似の方法で容易に得ることが出来る。

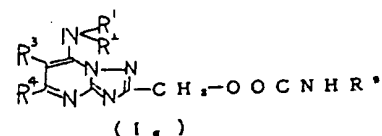
化合物 (II) と $\text{R}^5\text{-COOH}$ のエステル化反応は、通常の有機化学反応即ち、酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物法で行うか又は、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ピルスマイヤー試薬の存在下に不活性有機溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の溶液中で反応させることにより容易に化合物 (III) を得ることが出来る。

化合物 (III) とオキシ塩化燐の反応は、無触媒で又は、第三級アミン、例えば、ジメチルアニリン、ピリジン、トリエチルアミンの存在下で反応させる。通常は過剰のオキシ塩化燐を使用し、無触媒で行われる。反応温度は $40 \sim 100^\circ\text{C}$ で

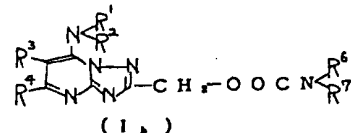
方法 D



方法 E



方法 F



30分~2時間で終了する。反応後は減圧にして過剰のオキシ塩化燐は回収される。

化合物 (IV) を含む残渣は通常の方法で精製される。化合物 (IV) とアミンの反応は通常、化合物 (IV) のメタノール又は、エタノール溶液中にアミンを氷冷下に加える。反応は室温で 0.5~2 時間で終了する。反応後はアルコールを減圧下に留去し残渣を公知方法により精製すると、本発明の目的化合物 (I.) を得ることが出来る。更に水酸化ナトリウム、水酸化カリウム水溶液で処理すると化合物 (I.) が得られる。この化合物は本発明の目的化合物でもあり、又原料化合物でもある。

方法 (B) に於いて化合物 (I.) と硝酸の反応は、従来公知のニトロ化反応が行われる。例えば発煙硝酸と濃硫酸の混液、濃硝酸と無水酢酸の混液、硝酸カリと濃硫酸の混液等と化合物 (I.) を $-10 \sim 20^\circ\text{C}$ に冷却しつつ反応させることにより 0.5~2 時間で終了する。反応後は公知の方法により処理し、得られた化合物はカラムクロマトグラフィー、再結晶等により精製される。方法 (C) に於いて化合物 (I.) と有機カルボン酸の反応は通常カルボン酸を反応性誘導体とし

て反応させる。例えば酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物が好適に用いられる。反応は一般に不活性有機溶媒中で、脱酸剤の存在下で反応させる。不活性有機溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン、アセトニトリル等である。

温度は $-10 \sim 50^{\circ}\text{C}$ で行われる。反応の終点は、薄層クロマトグラフィーにより確認し原料の無くなることをもって終了する。

本反応に使用される脱酸剤としては、第三級アミン、例えば、ピリジン、ピコリン、トリエチルアミン、トリメチルアミン等である。反応後は通常公知の方法により、分離精製される。例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、再結晶等である。化合物(1.)と有機カルボン酸を直接反応させる場合は縮合剤を使用することが必要である。縮合剤としてはカルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ビルスマイヤー試薬等の存在下に不活性有機溶媒中で反応させる。不活性有機溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド等である。

方法(F)に於いて化合物(1.)とジ低級アルキルカルバミルクロライドの反応は不活性有機溶媒中で反応させる。不活性有機溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等である。この場合第三級アミンを脱酸剤として使用する。例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン等である。反応温度は、 $-50^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ である。反応終了後は減圧下に加温し有機溶媒を留去する。残査は通常の方法で精製され、化合物(1.)が得られる。

本発明の一般式(1)で表されるトリアゾールピリミジン誘導体は、冠動脈拡張作用、プロスタグランジン類やトロンボキサンA₂の生成を阻害作用や調節作用又脂質の低下作用を有し、哺乳動物に対し、循環器系疾患とりわけ脳循環器系疾患、例えば、脳動脈硬化、脳血栓、脳梗塞、脳代謝促進、老人性痴呆症、脳卒中後遺症等の脳疾患、又狭心症、心筋梗塞、動脈硬化、高脂血症等の治療及び予防に有用な化合物である。又癌細胞の転移防止、胃潰瘍、皮膚障害の治療、発毛促進のための薬剤としても有用な化合物である。

温度は $10^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ で行われる、反応の進行は、薄層クロマトグラフィーにより確認する。以後は通常の方法により分離精製される。

方法(D)に於いて、化合物(1.)とクロルスルホンイルイソシアナートの反応は、化合物(1.)の不活性有機溶媒溶液を氷冷しつつ、クロルスルホンイルイソシアナートの不活性有機溶媒溶液を少量ずつ加え、次に室温で0.5~2時間反応させると化合物(1.)が得られるが分離することなく、塩酸水溶液で分解することにより化合物(1.)が得られる。

方法(E)に於いて化合物(1.)と低級アルキルイソシアネートの反応は不活性有機溶媒中で反応させる。不活性有機溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、等である。反応温度は $0^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ である。触媒として第三級アミン、例えば、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、DBU、DBN、トリエチレンジアミン又は有機錫化合物の使用が有利である。反応後は減圧下に加温し、使用した有機溶媒を留去する。残査は通常の方法で精製され化合物(1.)が得られる。

本発明の化合物の投与方法は、投与に適した任意の形態をとることが出来る。剤形としては注射剤として、非経口的に又は、経口的に各種の製剤に加工される。例えば澱粉、セルロース誘導体、アラビアゴム、ステアリン酸、リン酸カルシウム、タルク、アルギン酸、マンニトール、エタノール、グリセリン等の賦形剤等が好適に使用されて、投与方法に適した任意の形態に加工される。

剤形としては錠剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、座剤、乳剤、けん濁剤、ハップ剤が好ましい。又、化合物(1.)をシクロデキストリン、メチルシクロデキストリン包接体又は、リポソーム中に入れる等の操作をして用いることも出来る。又軟膏、クリーム、ローション、スプレー等として皮膚に塗付して、使用することも出来る。

本発明の化合物の患者に対する1日当たりの投与量は、人によりあるいは、動物の種類、その体重並びに病体に依存して変化するが、通常成人1日50mg~3000mgであり、これを1~3回に分けて投与されるのが望ましい。

以下実施例により説明するが、これらに限定されるものではない。

考例 1

2-ヒドロキシ-5-メチル-s-トリアゾロー
[1, 5-a]-ピリミジン-7-オール 160
gをジメチルホルムアミド 1, lに溶解し、無
水酢酸 640 ml、p-トルエンスルホン酸 10
gを加え70℃で22時間加熱撹はんする。これ
を同温度で減圧下に濃縮し、析出した残渣にエチ
ルエーテルを加え、濾取しエチルエーテルで洗浄
し乾燥する。次にメタノールより再結晶して12
0gの2-アセトキシメチル-5-メチル-s-
トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジン-7-
オールが得られる。

参考例 2

オキシ塩化燐 300 mlを氷冷しつつ、これにジ
メチルアニリン 68 mlを適下する。これに2-
アセトキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロ
-[1, 5-a]-ピリミジン-7-オール 60
gを加え50~60℃1時間撹はん後、過剰のオ
キシ塩化燐を留去する。

残渣にクロロホルム 800 mlを加え溶解し、氷
水で数回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し
、溶媒を留去する。残渣にイソプロピルエーテル
を加え、濾取し乾燥すると、63gの2-アセト

-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピ
リミジン 25gに10%水酸化カリウム水溶液 3
00 mlを加え、室温で1時間撹はんする。この
溶液を、ダイヤイオンHP-20(三菱化成製)
100 mlのカラムに流し、中性になる迄水洗い
する。その後メタノールで溶出し、目的物を含む
分画を合わせ、溶媒を留去すると、18.5gの
7-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシメチル-5-
メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピ
リミジンが得られる。

融点 157~160℃

¹H-NMR(CDC1₃) δ:

1. 34 (t, J=7 Hz, 6H)
2. 57 (s, 3H)
3. 94 (q, J=7 Hz, 4H)
5. 03 (s, 2H), 6. 12 (s, 1H)

実施例 3

2-アセトキシメチル-5-メチル-7-クロル
-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジン
36gをメタノール 400 mlに懸濁し、氷冷下
にジメチルアミン 40%水溶液 50 mlを15分
で適下する。更に室温で1時間撹はん後、溶媒を
留去する。これに10%水酸化カリウム水溶液

キシメチル-5-メチル-7-クロル-s-トリ
アゾロー[1, 5-a]-ピリミジンが得られる
¹H-NMR(CDC1₃+d₆-DMSO) δ
2. 23 (s, 3H), 2. 80 (s, 3H)
5. 48 (s, 2H), 7. 53 (s, 1H)

実施例 1

2-アセトキシメチル-5-メチル-7-クロル
-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジン
24gをエタノール 300 mlに懸濁し、氷冷下
にジエチルアミン 31 mlを15分で適下し、更
に室温で1時間撹はんする。次にメタノールを留去
し、残渣にエチルエーテルを加える、析出する
ジエチルアミン塩酸塩を濾別し、エチルエーテル
を留去すると25gの7-ジエチルアミノ-2-
アセトキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロ
-[1, 5-a]-ピリミジンが得られる。

¹H-NMR(CDC1₃) δ:

1. 35 (t, J=7 Hz, 6H)
2. 18 (s, 3H), 2. 53 (s, 3H)
3. 88 (q, J=7 Hz, 4H)
5. 37 (s, 2H), 6. 14 (s, 1H)

実施例 2

7-ジエチルアミノ-2-アセトキシメチル-5

400 mlを加え室温で撹はんすると、多量の結
晶が析出する。1時間後結晶を濾取し水洗乾燥す
ると25.5gの7-ジメチルアミノ-2-ヒド
ロキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[
1, 5-a]-ピリミジンがえられる。

融点 217~220℃

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ:

2. 48 (s, 3H), 3. 44 (s, 6H)
4. 68 (s, 2H), 6. 38 (s, 1H)

実施例 4

濃硫酸(d=1.84) 7.2 mlを氷-食塩で
冷却する。これに発煙硝酸 5.4 mlを適下する
。この混液に7-ジエチルアミノ-2-ヒドロキ
シメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1,
5-a]-ピリミジン 3.53gを加え、冷却下
に30分室温で1時間30分撹はんする。これを
氷水 60 mlに注加し氷冷撹はん下に、炭酸ナト
リウム粉末を加え中和し、PH8とする。これを
テトラヒドロフラン 150 mlで抽出し、無水硫
酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去し、得られた
黄色油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付
し、4.52gの7-ジエチルアミノ-2-ニト
ラトメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1

, 5-a] -ピリミジンが黄色の結晶として得られる。

融点 108~110℃

IR 840 cm^{-1} 1640 cm^{-1} (-ONO₂)

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

1.37 (t, J=7Hz, 6H)

2.54 (s, 3H)

3.93 (q, J=7Hz, 4H)

5.86 (s, 2H), 6.17 (s, 1H)

実施例 5

実施例4同様に処理して7-ジメチルアミノ-2-ニトラトメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンを得た。

融点 134~135℃

IR 840 cm^{-1} 1280 cm^{-1}

1640 cm^{-1} (-ONO₂)

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

2.57 (s, 3H), 3.50 (s, 6H)

5.80 (s, 2H), 6.12 (s, 1H)

実施例 6

ペンタデカン酸7, 27gにチオニルクロライド30mlを加え, 3時間加熱還流する。次に過剰のチオニルクロライドを留去し, 残査を塩化メチ

レン50mlに溶解する。この溶液を7-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジン3, 106g塩化メチレン100mlトリエチルアミン418mlの溶液に氷冷下に滴下する。室温で1時間後溶媒を留去し, 残査にクロロホルム100mlを加え, 5%炭酸水素ナトリウムで洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 更にシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し精製すると9, 2gの7-ジメチルアミノ-2-ペンタデカノイルオキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンが無色の結晶として得られる。

融点 92~93℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

0.77~2.68 (m, 32H)

3.48 (s, 6H), 5.42 (s, 2H)

6.06 (s, 1H)

実施例 7

実施例6同様に処理して7-ジエチルアミノ-2-ペンタデカノイルオキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンを得た。

融点 69~71℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

0.70~2.61 (m, 38H)

3.90 (q, J=7Hz, 4H)

5.38 (s, 2H), 6.04 (s, 1H)

実施例 8

実施例6同様に処理して7-ジエチルアミノ-2-リノリルオキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンを油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

0.74~3.10 (m, 36H)

3.91 (q, J=7Hz, 4H)

5.36~5.70 (m, 6H)

6.08 (s, 1H)

実施例 9

実施例6同様に処理して7-ジメチルアミノ-2-リノリルオキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンをペースト状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

0.74~3.10 (m, 30H)

3.48 (s, 6H)

5.37~5.70 (m, 6H)

6.08 (s, 1H)

実施例 10

実施例6同様に処理して7-ジエチルアミノ-2-リノレイルオキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンを油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

0.83~2.98 (m, 32H)

3.90 (q, J=7Hz, 4H)

5.35~5.60 (m, 8H)

6.07 (s, 1H)

実施例 11

実施例6同様に処理して7-ジメチルアミノ-2-リノレイルオキシメチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンをペースト状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

0.86~3.15 (m, 26H)

3.50 (s, 6H)

5.37~5.63 (m, 8H)

6.08 (s, 1H)

実施例 12

7-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジン1, 65g塩化メチレン50mlトリエチルアミン2, 09mlの混液を氷冷する。この溶液にオレイン酸クロライド4, 5g塩化メチレン20mlの溶液を適下する。30分後、反応液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去する更にシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し精製すると4, 2gの7-ジメチルアミノ-2-オレイルオキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンが油状物として得られた。

¹H-NMR

0.75~2.70 (m, 37)
2.57 (s, 3H)
3.94 (q, J=7Hz, 4H)
5.35~5.68 (m, 2H)
5.42 (s, 2H)
6.08 (s, 1H)

実施例 13

実施例12同様に処理して7-ジメチルアミノ

油状物として得た。

¹H-NMR

1.24~2.67 (m, 22H)
2.57 (s, 3H)
3.95 (q, J=7Hz, 4H)
4.90~6.08 (m, 3H)
5.42 (s, 2H), 6.10 (s, 1H)

実施例 16

シス-5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエン酸4, 5gを塩化メチレン80mlに溶解しオキサリルクロライド8ml, 塩化メチレン10mlの溶液を10分間で適下し、その後室温で30分間攪はんした反応液を濃縮して、得られた油状残渣に塩化メチレン10mlを加えて溶液とした。この溶液を7-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジン2, 35g, 塩化メチレン70ml, トリエチルアミン2, 8mlの溶液に、氷冷下に10分間で適下した後、室温で30分間攪はんした。反応液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し精製して

-2-オレイルオキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンをベースト状物として得た。

¹H-NMR

0.75~2.62 (m, 31H)
2.52 (s, 3H)
3.43 (s, 6H)
5.30~5.54 (m, 4H)
6.02 (s, 1H)

実施例 14

実施例12同様に処理して7-ジメチルアミノ-2-ウンデシレニルオキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンを油状物として得た。

¹H-NMR

1.25~2.78 (m, 16H)
2.60 (s, 3H), 3.53 (s, 6H)
4.93~6.22 (m, 3H)
5.48 (s, 2H), 6.12 (s, 1H)

実施例 15

実施例12同様に処理して7-ジエチルアミノ-2-ウンデシレニルオキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンを

3, 15gの7-ジエチルアミノ-2-(シス-5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエノイル)-オキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンを油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

0.98 (t, J=7Hz, 3H)
1.34 (t, J=7Hz, 3H)
1.68~3.14 (m, 16H)
2.54 (s, 3H)
3.88 (q, J=7Hz, 4H)
5.33~5.77 (m, 12H)
6.04 (s, 1H)

実施例 17

実施例16と同様に処理して7-ジメチルアミノ-2-(シス-5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエノイル)-オキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンを油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

0.97 (t, J=7Hz, 3H)
1.26~3.24 (m, 16H)
2.53 (s, 3H)

3. 45 (s, 6H)
 5. 33~5. 67 (m, 12H)
 6. 02 (s, 1H)

実施例 18

実施例16と同様に処理して7-ジエチルアミノ-2-レチノイルオキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンを油状物として得た。

¹H-NMR δ:

1. 05 (s, 6H)
 1. 35 (t, 6H)
 1. 44~2. 28 (m, 15H)
 2. 56 (s, 3H)
 3. 88 (q, 4H)
 5. 18~7. 12 (m, 6H)
 5. 40 (s, 2H)
 6. 03 (s, 1H)

実施例 19

7-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジン2, 07gをピリジン25ml、ジメチルホルムアミド20mlに懸濁させる。これにニコチン酸クロライド塩酸塩2, 14gを室温で加

ホルムを加え溶解し、水洗し硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に加温し、クロロホルムを留去する。残査をシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製すると2, 63gの7-ジエチルアミノ-2-ニコチノイルオキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンを白色粉末として得た。融点 126℃

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ:

1. 23 (t, J=7Hz, 6H)
 2. 52 (s, 3H)
 3. 87 (q, J=7Hz, 4H)
 5. 70 (s, 2H)
 6. 45 (s, 1H)
 7. 63~9. 46 (m, 4H)

実施例 21

7-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジン1, 18gチオクト酸1, 45gジメチルアミノピリジン40mgを塩化メチレン20mlに溶解する。これにジシクロヘキシルカルボジイミド1, 45gを加え、室温で4時間攪はんする。析出した結晶を濾過し除く、濾液を水、5%炭酸水素ナトリウム溶液、水で洗浄し硫酸マグネ

える。殆ど透明になるが、少時の後全液泥状となる。30分後110℃の油浴中1時間加熱攪はんする。透明液体が得られる。これを冷却すると結晶が析出する。濾取し、メタノールで洗浄し乾燥させる。これをメタノールから再結晶すると2, 26gの7-ジメチルアミノ-2-ニコチノイルオキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンを淡黄色結晶として得た。融点 183℃

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ:

2. 47 (s, 3H)
 3. 45 (s, 6H)
 5. 66 (s, 2H)
 6. 46 (s, 1H)
 7. 53~9. 48 (m, 4H)

実施例 20

7-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジン2, 35gをピリジン20ml、ジメチルホルムアミド10mlに溶解する。これにニコチン酸クロライド塩酸塩2, 14gを室温で加える。この溶液を85℃の油浴中で1時間加熱攪はんする。同温度で減圧乾固する。これにクロロ

シウムで乾燥した後、塩化メチレンを減圧留去する。残査をシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製すると1, 75gの7-ジエチルアミノ-2-チオクトルオキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンを淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ:

1. 33 (t, J=7Hz, 6H)
 1. 28~3. 34 (m, 13H)
 2. 51 (s, 3H)
 3. 88 (q, J=7Hz, 4H)
 5. 38 (s, 2H)
 6. 07 (s, 1H)

実施例 22

クロルスルホンルイソシアナート1, 044mlを塩化メチレン30mlに溶解し氷冷する。これに、7-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジン2, 35g塩化メチレン30mlの溶液を氷冷下に30分で加える。氷冷下に30分、室温で1, 5時間攪はんする。これに2N塩酸10mlを加え、1時間攪はんする。次に減圧下に加温し、揮発分を留去する。透明な水飴状物が得

られる。これをエタノールに溶解して、減圧留去を数回繰り返し、水分を完全に除くと泡状物となり、白色粉末とした。3.4 gの7-ジエチルアミノ-5-メチル-s-トリアゾロ-[1,5-a]-ピリミジン-2-メタノール-カルバメイトを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1.32 (t, $J=7\text{Hz}$, 6H)
2.56 (s, 3H)
4.09 (q, $J=7\text{Hz}$, 4H)
5.24 (s, 2H)
6.84 (s, 1H)

実施例 23

7-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロ-[1,5-a]-ピリミジン 1.035 gをジメチルホルムアミド 40 mlに溶解する。これにメチルイソシアネート 1.1 ml、トリブチルチンオキシド溶液 1滴を加え、40℃で6時間加温した後減圧乾固する。残査をイソプロピルエーテルで洗浄し、アセトニトリルから再結晶すると1 gの7-ジメチルアミノ-5-メチル-s-トリアゾロ-[1,5-a]-ピリミジン-2-メタノール-N-メチルカル

バメイトを淡黄色結晶として得た。

融点 186~187℃

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

2.48 (s, 3H)
2.70 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H)
3.47 (s, 6H)
5.27 (s, 2H)
6.41 (s, 1H)
7.34 (m, 1H)

実施例 24

7-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロ-[1,5-a]-ピリミジン 1.18 gをジメチルホルムアミド 20 mlに溶解する。これにメチルイソシアネート 1 ml、トリブチルチンオキシド溶液 1滴を加え、一晚室温で攪はんする。次に減圧下に加温し蒸発乾固する。残査をイソプロピルエーテルで洗浄し乾燥する。これをアセトニトリル-酢酸エチル混液から再結晶する。1.31 gの7-ジエチルアミノ-5-メチル-s-トリアゾロ-[1,5-a]-ピリミジン-2-メタノール-N-メチルカルバメイトを白色結晶として得た。

融点 153℃

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1.28 (t, $J=7\text{Hz}$, 6H)
2.49 (s, 3H)
2.68 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H)
3.88 (q, $J=7\text{Hz}$, 4H)
5.24 (s, 2H)
6.40 (s, 1H)
7.33 (m, 1H)

出願人 清水 振一郎



手続補正書

平成1年5月8日

特許庁長官殿



1 事件の表示

平成1年特許願第32929号

2 発明の名称

トリアゾールピリミジン誘導体

3 補正する者

事件との関係 特許出願人

住所 北海道勇払郡鵡川町花園町

3丁目25番地

氏名 清水 振一郎



4 補正により増加する発明数 0

5 補正の対象

明細書、発明の詳説な説明の欄

6 補正の内容

明細書第33頁8行目の後に別紙の記載を挿入する。



実施例 25

(1) 2-アセトキシメチル-5-メチル-7-クロル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジン4.81gをメタノール50mlに懸濁し2-クロルベンジルアミン4.8ml、メタノール10mlの溶液を10分で滴下する、更に室温で1時間攪はん後、減圧乾固するとクルードの7-(2-クロルベンジルアミノ)-2-アセトキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンが得られる。

(2) 上記化合物に10%水酸化カリウム50ml、メタノール30mlを加え、室温で攪はんすると、多量の結晶が析出する、1時間後結晶を濾取し、水洗乾燥すると5.67gの7-(2-クロルベンジルアミノ)-2-ヒドロキシメチル-5-メチル-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンが得られる。

融点 211~212℃

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ:

2.44 (s, 3H)

4.78 (s, 4H)

6.31 (s, 1H)

7.36~7.80 (m, 4H)

塩化メチレン層を分取し更に水300mlで2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、塩化メチレンを留去する、放置すると結晶化する、これをイソプロピルエーテルで洗浄後乾燥すると32.72gの8-クロル-2-アセトキシメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンター[d]-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンが得られる。

実施例 26

(1) 8-クロル-2-アセトキシメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンター[d]-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジン16.3gをメタノール180mlに溶解し、氷冷攪はん下にジエチルアミン18.6mlを20分で滴下する、その後2時間室温で攪はんする、次にメタノールを留去するとクルードの8-ジエチルアミノ-2-アセトキシメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンター[d]-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンが油状物として得られる。

(2) 上記化合物に10%水酸化カリウム180mlを加えると全液結晶化する、水100mlを追加して1時間攪はん後結晶を濾取し水洗、乾燥

参考例 3

(1) エチル-2-オキシシクロペンタンカルボキシレート45mlと3-アミノ-5-ヒドロキシメチル-1, 2, 4-トリアゾールのグリコール酸塩43gを酢酸100ml中110℃の油浴中で4.5時間攪はんする、温時にアセトン100mlを加え、冷却し析出した結晶を濾取し、アセトンで洗い乾燥すると34.18gの8-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンター[d]-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンが得られる。

(2) 上記化合物に無水酢酸36ml、ピリミジン30ml、塩化メチレン100mlを加え、4時間加熱還流する、次に冷却しエチルエーテル30mlを加え析出する結晶を濾取し、エチルエーテルで洗浄し乾燥すると29.19gの8-ヒドロキシ-2-アセトキシメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンター[d]-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンが得られる。

(3) 上記化合物29gにオキシ塩化燐150mlを加え5分間加熱還流した後、水冷し減圧下に過剰のオキシ塩化燐を留去する、残査に塩化メチレン400ml、水300mlを加え攪はん後、

これをイソプロパノールから再結晶すると、10.21gの8-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンター[d]-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジンが得られる。

融点 210~212℃(分解)

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ:

1.15 (t, J=7Hz, 6H)

1.95~2.44 (m, 2H)

2.83~3.28 (m, 4H)

3.82 (q, J=7Hz, 6H)

4.68 (s, 2H)

実施例 27

(1) 8-クロル-2-アセトキシメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンター[d]-s-トリアゾロー[1, 5-a]-ピリミジン16.3gをメタノール180mlに溶解する、これに40%ジメチルアミン水溶液20mlを氷冷下に15分で滴下する、更に室温で1時間攪はんした後、減圧乾固するとクルードの8-ジメチルアミノ-2-アセトキシメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンター[d]-s-トリアゾロー[1, 5-a]ピリミジンが得られる。

(2) 上記化合物に10%水酸化カリウム水溶液150mlを加え室温で1時間攪はん後、析出した結晶を濾取し水洗乾燥する。この結晶をエタノールから再結晶すると10.8gの8-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンター[d]-s-トリアゾロー[1,5-a]-ピリミジンが得られる。

融点 243~245℃(分解)

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ:

1.97~2.38 (m, 2H)

2.78~3.32 (m, 4H)

3.42 (s, 6H)

4.70 (s, 2H)

実施例 28

濃硫酸(d=1.84)7.2mlに発煙硝酸5.4mlを氷-食塩で冷却下に15分で滴下する。この混液に8-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンター[d]-s-トリアゾロー[1,5-a]-ピリミジン3.92gを少量ずつ加える。これを氷冷下に1時間、室温で1時間攪はんする。これを氷水50mlに注加し、氷冷攪はん下に、炭酸ナトリウム粉末を加え中和し、PH8とする。

融点 82℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

2.04~2.53 (m, 2H)

2.77~3.34 (m, 4H)

3.44 (s, 6H)

5.81 (s, 2H)

これを30%テトラヒドロフラン-酢酸エチル混液で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去すると5.23gの油状物が得られる。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、3.87gの8-ジエチルアミノ-2-ニトラトメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンター[d]-s-トリアゾロー[1,5-a]-ピリミジンが油状物として得られる。

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1.25 (t, J=7Hz, 6H)

2.13~2.56 (m, 2H)

2.94~3.34 (m, 4H)

3.80 (q, J=7Hz, 4H)

5.83 (s, 2H)

実施例 29

8-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンター[d]-s-トリアゾロー[1,5-a]-ピリミジンをを用いて実施例28同様の操作により8-ジメチルアミノ-2-ニトラトメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンター[d]-s-トリアゾロー[1,5-a]-ピリミジンを得た。